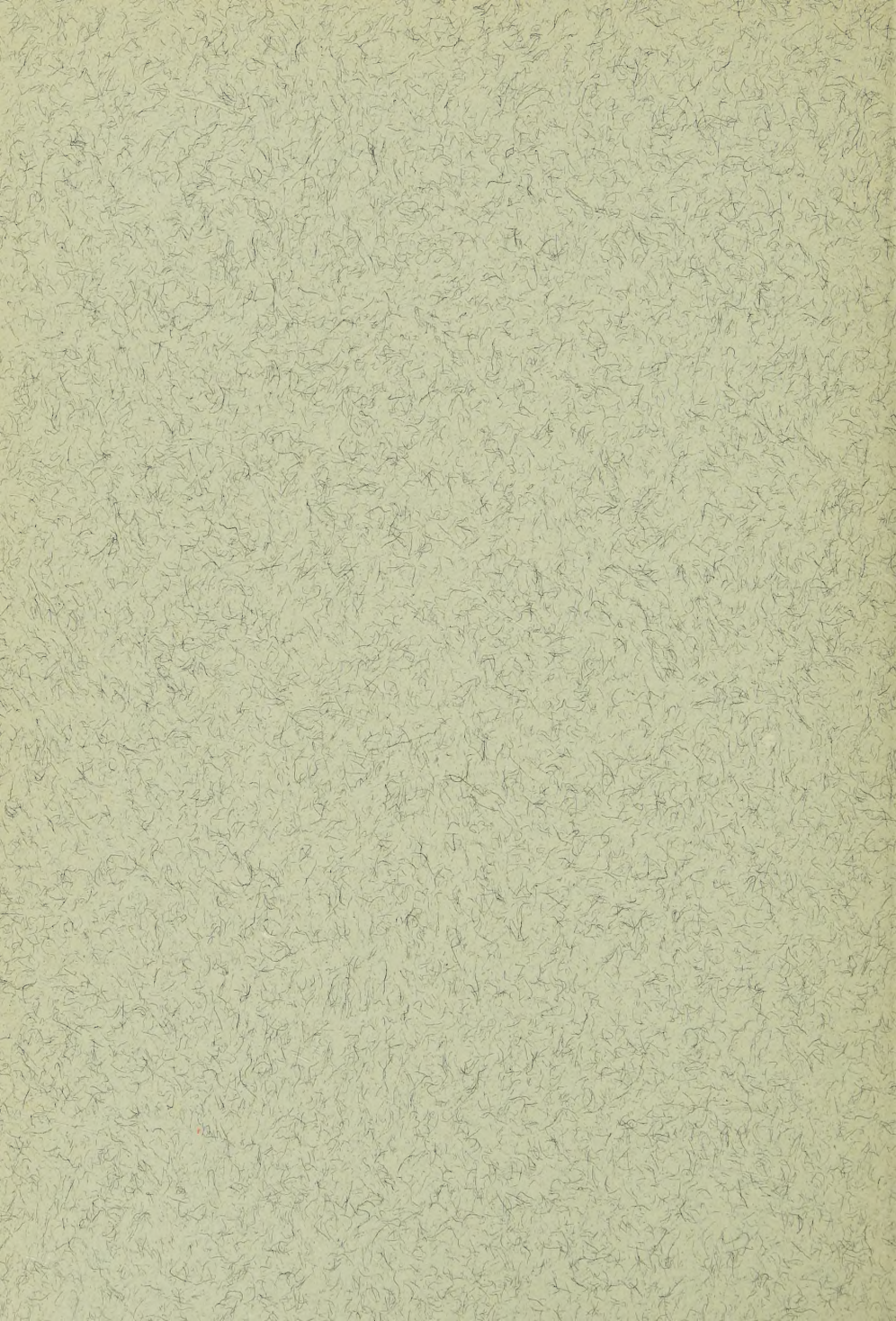


Anna Maria Einhoff

DER EINFLUSS VON RÖNTGENSTRAHLEN AUF
DIE MANIFESTATION UND ÜBERTRAGUNG DER
EXPERIMENTELLEN RATTENNEPHRITIS

Frankfurt am Main 1963





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt am Main

Direktor: Prof. Dr. med. F. Hoff

=====

Der Einfluss von Röntgenstrahlen auf
die Manifestation und Übertragung der
experimentellen Rattennephritis.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Anna Maria Einhoff
aus Trebur bei Gross-Gerau
Ffm 1963



Dekan: Prof.Dr.W.Krücke
1. Gutachter: Privatdozent Dr.K.Schöffling
2. Gutachter: Prof.Dr.W.Rotter
Tag der mündlichen Prüfung: 26.8.1963

Herrn Privatdozent Dr. med. K. S c h ö f f l i n g von der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt/Main danke ich für die Überlassung des Themas, die Einarbeitung in die Methode und die grosszügige Hilfe bei der Durchführung der Experimente.

Herrn Prof. Dr. med. E.F. P f e i f f e r von der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt/Main bin ich für die zahlreichen Anregungen und Unterlagen zu besonderem Dank verpflichtet.

Herr Dr. med. K. F e d e r l i n von der gleichen Klinik hat mich bei der Durchführung der histologischen Untersuchungen in besonders grosszügiger Weise unterstützt. Auch ihm gebührt mein Dank.

Herrn Dr. med. S.F. G r e b e vom Röntgeninstitut der Universität Frankfurt/Main danke ich für die Bestrahlung der Tiere.

I. Einleitung und Fragestellung

II. Methodik und Versuchsanordnung

- A. Erzeugung des nephrotoxischen Serums
- B. Ausführung der Röntgenbestrahlung
- C. Ausführung der Parabioseoperation
- D. Untersuchungsmethoden
 - 1. Leukocytenzählung
 - 2. Auszählung des Differentialblutbildes
 - 3. Histologische Untersuchungen
- E. Versuchsanordnung
 - 1. Versuche an Einzeltieren
 - 2. Versuche an Parabiosetieren

III. Ergebnisse

- A. Versuche an Einzeltieren
 - 1. Die Beeinflussung der Entstehung der experimentellen Nierenentzündung durch die Bestrahlung
 - 2. Die Veränderungen des weissen Blutbildes infolge der Bestrahlung
- B. Versuche an Parabiosetieren
 - Die Beeinflussung der Übertragung der experimentellen Nierenentzündung durch die Bestrahlung

IV. Diskussion

V. Zusammenfassung

VI. Literaturverzeichnis

VII. Lebenslauf

I. Einleitung und Fragestellung

Während die Ursachen der Chronizität und Progredienz der menschlichen Nierenentzündung auch heute noch weitgehend unbekannt sind, konnte in den letzten Jahren durch zahlreiche Untersuchungen der immunbiologische Mechanismus für die Entstehung und den weiteren Verlauf experimenteller Nephritiden weiter aufgeklärt werden. 1900 gelang es bekanntlich zum ersten Male Lindemann im Tierversuch eine Nierenentzündung hervorzurufen, indem er Tieren einer Spezies Seren von Tieren, die mit Nierengewebe der ersten Tierspezies sensibilisiert worden waren, injizierte.

Die grundlegende Erforschung der experimentellen, durch Injektion heterologer Antiseren erzeugten Nephritis und die Beschreibung des klinischen und pathologisch-anatomischen Bildes bei Kaninchen und Ratte ist das grosse Verdienst Masugis (1933), nach dem wir diese Krankheit heute benennen. Um die Aufklärung des pathogenetischen Mechanismus der experimentellen Nierenentzündung der später ausführlich dargelegt wird, bemühten sich in den 40-iger Jahren Smadel, Key, Sarre, Spühler, Zollinger und viele andere. Aus diesen Arbeiten ergaben sich jedoch nur wenig Anhaltspunkte für die Ursache des Fortschreitens der Nephritis oder für mögliche Faktoren, die das chronische Krankheitsbild unterhalten.

Nachdem in früheren Jahren Versuche, die Nierenentzündung durch Einzeltransfusionen von Blut und Plasma kranker Tiere auf gesunde zu übertragen, gescheitert waren, bemühten sich Pfeiffer, Schöffling, Sandritter, Schröder, Steigerwald und Wolf 1954 um einen kontinuierlichen, über Tage bis Wochen andauernden Blutaustausch und benutzten hierzu das Parabiöse-Experiment. Mit Hilfe dieses nach der Methode von Bunster und Meyer (1933) ausgeführten Verfahrens wurde eine nephritische Ratte mit einem gesunden Tier verbunden und die Übertragung auf den gesunden Partner erreicht. Dem Einwand, dass die Glomerulusveränderungen unspezifisch wären und als Folge einer sog. Parabiösevergiftung (Ranzi und Ehrlich (1909); Hall und Hall (1951)) anzusehen seien, konnten Pfeiffer, Sandritter, Schöffling, Treser, Kraus, Menk und Herrmann (1960) u.a. dadurch begegnen, dass sie das gleiche Experiment mit Ratten auf langjähriger Bruder-Schwester-Inzucht wiederholten und dabei zu den gleichen Resultaten kamen.

In weiteren Untersuchungen musste ausgeschlossen werden, dass zum Zeitpunkt des Funktionierens der Parabiosebrücke noch heterologes Nieren-Antiserum im primär nephritischen Tier vorhanden war, und der Übergang der Nierenentzündung nicht einfach Folge eines Übertritts dieser fremden Antikörper war. Hierzu wurde zunächst von Ditschuneit, Ohebschalon und Pfeiffer (1961) mit Hilfe der Immunelektrophorese die Elimination heterologer Proteine, insbesondere des gamma-Globulins aus nephrotoxisch wirksamen Kaninchen-Antirattennieren-Antiseren, untersucht und festgestellt, dass diese Antikörper-Globuline bereits in kürzester Zeit abgebunden werden. Auch nach Injektion grosser Serummengen fand sich in der zweiten Beobachtungswoche nur noch 1/1000 der injizierten Dosis. Rother (1953) kam mit anderer Untersuchungsmethode zu dem Ergebnis, dass nach 40 Minuten nur noch 1/10 der ursprünglichen Antikörpermenge im Blute kreist. Untersuchungen von Blau, Day und Pressman mit radioaktiv markierten Antiseren hatten 1956 zu ähnlichen Resultaten geführt. Sie fanden, dass die Anti-Rattennieren-Antikörper aus 2 Komponenten bestehen, von denen sich die erste sofort und die zweite zwischen der 80. und 160. Minute fixiert.

Die Bedeutung der heterologen Antikörper für die Übertragung der Nierenentzündung im Parabioseversuch wurde schliesslich ausgeschlossen durch Untersuchungen von Sandritter, Kraus, Treser, Menk, Herrmann, Schöffling und Pfeiffer (1960) mit Tieren, die eine chronische Nephritis hatten. Dieser Arbeitsgruppe gelang es dabei, eine bereits seit 28 - 72 Tagen bestehende Nierenentzündung durch parabiologische Vereinigung zu übertragen.

In fluoreszenzoptischen Untersuchungen von Pfeiffer, Ditschuneit, Otto, Menk, Sandritter und Schulenburg (1959); Pfeiffer, Ditschuneit, Federlin, Mosler, Ohebschalon und Sandritter (1960); Mosler (1961) und Pfeiffer (1962) ergab sich eine weitere Bestätigung der o.g. Resultate in der Form, dass auch bei Injektion sehr grosser Antiserummengen vom Kaninchen (4 ml) im angehängten Partner keine Fluoreszenz mit Hilfe eines mit Isothiocyanat markierten Antiserums gegen Kaninchenglobuline zu beobachten war.

Damit stand für Pfeiffer und seine Mitarbeiter zweifelsfrei fest, dass im nephritischen Tier ein Faktor entstehen muss, der die Übertragung auf die gesunde Ratte herbeiführt.

Es ergab sich nun zunächst die Frage nach der Natur dieses "nephritisauslösenden Faktors", der sowohl im Serum lokalisiert als auch an die Lymphocyten gebunden sein konnte. Hierzu untersuchten Müller-Ruchholtz, Kraus, Federlin, Klein und Pfeiffer (1962) in einer weiteren fluoreszenzoptischen Arbeit, ob es sich bei diesem Faktor um einen neu gebildeten Serumantikörper und damit um ein gamma-Globulin handelt, das dann mit der gleichen Methode nachweisbar sein müsste. Sie fanden autologe gamma-Globuline in beiden Parabiosepartnern, jedoch im primär gesunden Tier in wesentlich schwächerer und unregelmässigerer Form, und sie beobachteten ähnliche Veränderungen auch nach Injektion von einfachem Fremdserum.

Diese Resultate berechtigen zu den Schlussfolgerungen, dass eine weitere Aufklärung des Faktors mit fluoreszenztechnischen Verfahren nicht möglich ist und dass Serum-Autoantikörper für den Übertragungsmechanismus wahrscheinlich ohne Bedeutung sind. Auch die kürzlich gelungene langfristige Zufuhr des Serums nephritischer Tiere auf gesunde Empfänger mit Hilfe einer Infusionsmaschine blieb ohne Erfolg (Müller-Ruchholtz, Federlin, Schneider, Schmitt, Rahlwes, Ostner und Pfeiffer (1962)).

Es ergab sich nunmehr die Aufgabe festzustellen, ob der nephritisauslösende Faktor an die Lymphocyten des kranken Tieres gebunden ist und den immunologischen Gesetzmässigkeiten folgt, wie sie bei der Erforschung der Tuberkulinallergie erkannt wurden. Dieses Immunsystem führt bekanntlich ohne Vermittlung von Antikörpern zum Phänomen der Sensibilisierung, es ist an die Integrität der Zellen, wahrscheinlich der Lymphocyten, gebunden.

Schöffling, Federlin, Linnenkohl, Quinodoz und Pfeiffer (1962) versuchten deshalb zunächst Lymphocyten von nephritischen Ratten zu gewinnen, indem sie den kranken Tieren intraperitoneal Wraffin injizierten, in dem sich die weissen Blutzellen ansammeln. Die intraperitoneale und intravenöse Injektion des Sedimentes dieses Peritonealexsudates sowie von Milzsuspensionen riefen jedoch in keinem der Empfängertiere Nierenveränderungen hervor. Erst nach der Ausarbeitung einer Technik, mit der eine Dauerinfusion in Ratten über Tage möglich ist, (Müller-Ruchholtz, Federlin, Schneider, Schmitt, Rahlwes, Ostner und Pfeiffer (1962)), liessen sich die weissen Blutzellen von je 4 kranken Tieren auf je ein gesundes Empfängertier übertragen. Bei 5 von 31 in dieser Form behandelten Ratten

konnten die oben genannten Autoren eine Glomerulonephritis erzeugen, die histologischen Veränderungen waren z.T. ebenso stark wie die der Spendertiere, z.T. schwächer.

Beobachtungen, die bei Transplantationen menschlicher Nieren auf Kranke mit diffuser Glomerulonephritis im Finalstadium gemacht worden waren, weisen auf die mögliche klinische Bedeutung eines solchen "nephritisauslösenden Faktors" hin. Hierbei handelt es sich jedoch im Unterschied zur Parabiose um gesunde Nieren, die in den Kreislauf des Nephritikers eingeschaltet werden. Durch die Übertragung des Organs eines eineiigen Zwillings auf den kranken Geschwister liessen sich homologe Antikörper als Ursache der Erkrankung der transplantierten Niere ausschliessen (Merrill (1957); Pfeiffer und Merrill (1962)).

Masugi berichtete bereits in seinen beiden grossen Arbeiten (1933, 1934), dass sich das histologische Bild der Nierenentzündung durch heterologe Antiseren beim Kaninchen mit dem Spendertier Ente deutlich von dem der Ratte mit dem Spendertier Kaninchen unterscheidet. Er stellte damals fest, dass das pathologisch-anatomische Bild in der Kaninchenniere den Veränderungen bei der menschlichen Glomerulonephritis weitgehend entspricht. Masugi war jedoch noch der Ansicht, dass der pathogenetische Mechanismus bei beiden Tierkombinationen gleich ist und dass die im Serum enthaltenen nephrotoxischen Antikörper mit dem Antigen Niere reagieren und zur Nephritis führen.

In den Jahren 1940-42 wurde von Key die experimentelle Nierenentzündung des Kaninchens erneut einer intensiven Bearbeitung unterzogen. Dabei wurden folgende wichtige Erkenntnisse gewonnen: Key sah zunächst einmal, dass diese Nephritis mit einem Vogel als Spender (Ente) und mit einem Säugetier als Empfänger (Kaninchen) erst nach einer Latenzzeit von einer Woche auftritt und dass erst nach dieser Zeit die sicheren klinischen und histologischen Zeichen der Erkrankung nachweisbar sind. Dieses Ergebnis wurde u.a. 1951 von Spühler, Zollinger und Enderlin bestätigt. Der Beginn der Krankheit fiel in den Key'schen Untersuchungen mit dem Auftreten von Antikörpern im Serum zusammen. Er folgerte aus dieser Beobachtung, dass der Entstehung der Nephritis ein zweizeitiger Mechanismus zugrunde liegt, bei dem es zunächst durch die Verbindung des Nierenantigens mit den Anti-Nieren-Antikörpern der Ente zum sog. "harmless complex" kommt. Im Laufe der folgenden 7 Tage bilden sich

dann im Kaninchen Antikörper gegen das injizierte Fremdserum. Die Reaktion dieser sekundär entstandenen serologisch nachweisbaren Antikörper mit dem "harmless complex" führt schliesslich zur Nierenentzündung. Die Bindung dieses im Verlauf der ersten Woche entstandenen Antikörpers an das Antigen erfolgt unter Verbrauch von Komplement.

Ogawa und Sato hatten schon 1938 nachgewiesen, dass sich zum Zeitpunkt des Auftretens der klinischen Symptome das Komplement des Kaninchens für 1-3 Tage erheblich vermindert bzw. verschwindet. Vogt und Kochem zeigten jetzt (1961), dass dieses Komplement in den Nieren absorbiert wird. Kay selbst konnte in seinen beiden grossen Arbeiten diesen Mechanismus auch beweisen. Ihm gelang es nämlich bei 7 Kaninchen durch Röntgenbestrahlung mit 480 r am 3. Tage vor der Serum-Injektion die Antikörperproduktion zu hemmen, dass es nicht mehr zur Nierenentzündung kam. Injizierte er derartig vorbehandelten Tieren am 5.-7. Tag nach der Nephrotoxin-Gabe das Serum von Kaninchen, die gegen Entenserumweissskörper sensibilisiert worden waren, so entwickelte sich in den bestrahlten Tieren auch eine Glomerulonephritis.

Während die Vorstellung Kay's allgemeine Anerkennung gefunden hat, und sowohl der erstmals von ihm beobachtete Antikörpernachweis am 7.-10.Tag als auch die Verhinderungsmöglichkeit durch Röntgenbestrahlung bestätigt wurde, gelang es Rathe (1955) jedoch nicht, das vollständige Kay-Experiment mit der Injektion des Serums unbestrahlter Kaninchen in bestrahlte Tiere zu wiederholen. Rathe (1955) sowie auch Spühler, Zollinger und Enderlin (1951) kamen vielmehr aufgrund eigener Untersuchungen zu der Ansicht, dass nur dann der die Manifestation verhindernde Effekt der Röntgenbestrahlung aufgehoben werden kann, wenn das nachgespritzte Kaninchenserum von Tieren stammt, die mit nephrotoxischem Entenserum und nicht mit einem Leerserum behandelt worden waren.

In die gleiche Richtung weist auch eine Beobachtung von Lange (1960), der nur durch Transfusion des Blutes nephritischer Tiere auf Kaninchen, die 12 oder 24 Stunden vorher nephrotoxische Antikörper erhalten hatten, die oben besprochene Latenzzeit dieser Tierkombination aufheben konnte. Kay selbst gelang die Verkürzung der "Inkubationszeit" schon dadurch, dass er das Serum von Kaninchen, die sowohl mit normalem als auch mit nephrotoxischem Entenserum sensibilisiert worden waren, vorspritzte. Dieser Effekt fehlte, wenn er Pferdeserum

verwendete. Auch durch weitere Untersuchungen von Zollinger, Enderlin und Spühler (1952) wird die Kay'sche Hypothese gestützt. Sie konnten durch tägliche Injektionen von 25 ml/kg Cortison, die 2 Tage vor der Nephrotoxininjektion aufgenommen wurden, sowohl das Auftreten entzündlicher Glomerulusläsionen als auch von Antikörpern im Serum verhindern.

Diese Beobachtungen an der Masugi-Nephritis der Kombination Entekaninchen wurden durch Resultate aus Untersuchungen mit der sog. gamma-Globulin-Nephritis gestützt. Hawn und Janeway hatten bekanntlich 1947 festgestellt, dass auch durch Injektion grosser Mengen (1 g/kg) von Rinderserum-gamma-Globulinen beim Kaninchen eine proliferative Glomerulonephritis hervorgerufen werden kann. Diese Nierenentzündung manifestiert sich ebenfalls erst am 7.-10.Tag, und auch bei ihr kommt es in dieser Zeit zum Abfall von Komplement und zum Auftreten von Serumantikörpern (Schwab, Moll, Hall Brean, Kirk, Hawn und Janeway (1950)). Den gleichen Autoren gelang die Verhinderung dieser Nierenerkrankung mit Röntgenstrahlen und Lost. Rich und Gregory (1943) sowie Wedgwood, Hawn und Janeway (1951) erreichten das gleiche Ziel mit ACTH und Cortison.

Während also diese beiden Formen der experimentellen Nierenentzündung des Kaninchens starke Ähnlichkeit im immunbiologischen Mechanismus miteinander haben, scheint die Masugi-Nephritis der Ratte nach Injektion des Serums vom Spendertier Kaninchen anderen Gesetzmässigkeiten zu gehorchen (Pfeiffer (1955)). Schon Masugi (1934) und Smedel (1936) fiel auf, dass sich bei der Ratte die Nierenentzündung sofort nach der Nephrotoxininjektion entwickelt. Smedel sah bereits am ersten Tag eine Proteinurie und fand schon nach 4 Stunden Glomeruluschädigungen. Heymann und Mitarbeiter (1952) bestätigten dieses Resultat. Die Autoren sahen auch bereits nach 30 - 240 Minuten histologische Nierenveränderungen. Diese Sofortreaktion konnte 1954 von Pfeiffer, Schöffling, Bruch und Spielmann auf anderem Wege bestätigt werden. Sie wiesen nach, dass der beim Kaninchen erst zwischen dem 7. und 9.Tag einsetzende Komplementsturz bei der Ratte schon innerhalb der ersten 10 Stunden abläuft und nicht von einem neuerlichen Abfall nach einer Woche gefolgt wird. Sie sahen bei dieser Tierkombination auch keine Antikörper gegen das injizierte heterologe Serum. Zum gleichen Resultat waren in einer anderen Fragestellung Stavitsky, Stavitsky und Ecker (1949) gekommen, und Wenk und Lange (1954) bestätigten das Ergebnis in Untersuchungen am Perfusionspräparat.

Diese Ergebnisse liessen bereits auf speziesbedingte Unterschiede im pathogenetischen Mechanismus der Masugi-Nephritis bei Ratten und Kaninchen schliessen. Nur bei Ratten kommt den Nierenantikörpern vom Kaninchen eine primär pathogene, nephrotoxische Wirkung im Sinne Masugis zu.

Diese Auffassung wird durch Behandlungsversuche bei dieser Tierart weiter gestützt: Inowilton, Loeb, Stoerk und Seegal (1949) hemmten die Antikörper-Produktion der Ratten, indem sie den Tieren täglich 2.5 mg Cortison subkutan injizierten. Eine Woche nach Beginn dieser Behandlung erfolgte die Nephrotoxininjektion. Bei der histologischen Untersuchung zeigten alle Tiere entzündliche Glomerulusveränderungen. Auch Hackel, Portfolio und Kinney (1950) konnten weder mit ACTH noch mit Cortison die Ausbildung der Nephritis vermeiden. Die Autoren fanden sogar bei einigen Ratten stärkere Nierenläsionen als bei den Kontrolltieren. Weitere Versuche, die Entstehung der Nephritis zu verhindern, wurden von Caskey, Moore, Tillotson und Hayman 1951 mit Lost durchgeführt. 2 - 3 Tage vor der Antiserum-Injektion wurde mit der Lost-Behandlung begonnen. Die Autoren beobachteten einen Leukocytenabfall um 67%. Die Eiweissausscheidung der behandelten Tiere war zwar geringer als die der Kontrolltiere, beide Gruppen zeigten jedoch deutliche Nierenveränderungen.

Die erste Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es nunmehr festzustellen, ob die Manifestation der Rattenephritis nach Injektion von Kaninchen-Nephrotoxinen durch Röntgenbestrahlung ebensowenig verhindert werden kann wie durch Cortison-, ACTH- und Lostbehandlung.

Schon 1908 hatten Benjamin und Sluka gezeigt, dass nach der Röntgenbestrahlung die Bildung präcipitierender Antikörper nach der Injektion artfremden Eiweisses ausbleibt. Diese Autoren beobachteten gleichzeitig einen Leukocytensturz. Auch später wurden ähnliche Beobachtungen von Lennox, Dempster und Hoag (1952); Fitch, Wissler, La Via und Barker (1956); Taliaferro (1957) sowie von Uhr und Scharff (1960) u. v.a. gemacht, die die Antikörperbildung gegen BCG-Vaccine, Thyphuskeime, Schaferythrocyten, Diphtherietoxin und andere Antigene mit Röntgenstrahlen verhinderten.

Nachdem es Feiffer und seinen Mitarbeitern, wie wir oben dargelegt haben, gelungen war, die experimentelle Ratten-Nierenentzündung mittels Parabiose oder Zelltransfusion zu übertragen, und die gleichen Autoren weiterhin gezeigt hatten, dass die Übertragung mit

überwiegender Wahrscheinlichkeit durch einen an die Lymphocyten gebundenen "nephritisauslösenden Faktor" erfolgt, ergab sich für uns als zweite Aufgabe festzustellen, ob dieser Faktor mit Hilfe einer Röntgenbestrahlung gehemmt, zerstört oder ausgeschaltet werden kann, und damit der Übergang der Nierenentzündung vom primär kranken auf das gesunde Tier unmöglich wird.

II. Methodik und Versuchsanordnung

A. Herstellung des nephrotoxischen Serums

Das nephrotoxische Serum wurde nach dem von Masugi (1933/1934) und Smadel (1936/1937) entwickelten Verfahren mit den von Moeller und Pfeiffer (1950) beschriebenen geringen Abänderungen hergestellt. Wir injizierten dabei 5 Kaninchen (Gewicht 2.5 - 3.5 kg) während des ersten Behandlungsmonats 3 mal wöchentlich und während weiterer 2 Monate 2 mal wöchentlich je 2 ml einer 20 %igen Rattennieren-Suspension in physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal. Die Tiere erhielten insgesamt 25 Injektionen und wurden 10 Tage nach der letzten Injektion durch Herzpunktion entblutet. Das gewonnene Serum wurde zur Zerstörung des Komplements bei 56°C inkubiert und bei -20°C aufbewahrt. Da zwischen dem Präzipitintiter des Antiserums und der nephrotoxischen Wirksamkeit keine Beziehungen bestehen (Smadel (1936); Pfeiffer (1955)), wurden die Antiseren im biologischen Versuch an der Ratte getestet. und die wirksamen Chargen gemischt.

B. Ausführung der Röntgenbestrahlung

Zur Röntgenbestrahlung setzten wir je 3 Ratten in eine Petrischale mit einem Durchmesser von 19 cm, die mit einem durchlöchernten Holzdeckel verschlossen war. Die Bestrahlung erfolgte im Stehfeld bei 40 cm Fokus-Haut-Abstand, 200 KV, 20 mA, 1 mm Cu. Die Röhre strahlt 67 r/Min.

C. Ausführung der Parabioseoperation

Die Parabioseoperation wurde nach dem Verfahren von Bunster und Meyer (1933) ausgeführt:

Zwei Ratten von gleichem Gewicht wurden zunächst in Äthernarkose die Haare auf den Operationsseiten entfernt. Wir legten dann einen Hautschnitt vom Ohr bis zum Beckenkamm, vereinigten die Scapulae mit Seide und kammerten die dorsalen Hautränder der Tiere zusammen. Darauf wurden sie auf den Rücken umgelagert und das Bauchfett entfernt. Die Bauchhöhlen wurden eröffnet und die vier Bauchdeckenränder mit Catgut vernäht, sodass eine breite Muskelverbindung zwischen beiden Tieren hergestellt war. Die ventralen Hautränder wurden an-

schliessend ebenfalls geklammert. Als Wundschutz, und um ein Verbeissen der Tiere zu verhindern, wurde ein dicker Mull-Zellstoffverband entlang der Parabiosenahnt angelegt. Nach den Untersuchungsergebnissen von Hill (1931), sowie von van Dyke, Huff und Evans (1948) bilden sich innerhalb von 3 - 5 Tagen nach der Operation kapilläre Anastomosen zwischen den Parabionten aus, über die dann der kontinuierliche Blutaustausch erfolgt.

D. Untersuchungsmethoden

1. Leukocytenzählung

Zur Leukocytenzählung wurden einige Tropfen Blut aus den Schwanzvenen der Ratten entnommen und mit einer Leukopipette bis zur Marke 0.5 aufgezogen. Nach Reinigung der Pipettenspitze von anhaftendem Blut wurde sofort anschliessend 3 %ige Essigsäure bis zur Marke 11 nachgezogen und die Pipette kräftig geschüttelt, um den Inhalt zu mischen. Die Leukocyten wurden in der Bürker-Kammer gezählt. Das Deckglas wurde unter der Beobachtung des Farbenphänomens auf der Kammer fixiert, die ersten Tropfen verworfen, dann liessen wir das Blutgemisch langsam in den Kammerraum fliessen. Die Berechnung in einem Kubikmillimeter Blut erfolgte nach der Formel:

Gesamtzahl der Leukocyten

$\frac{\text{Ausgezählte Fläche} \times \text{Kammerhöhe} \times \text{Blutverdünnung}}{\text{Gesamtzahl der Leukocyten}}$

2. Auszählung des Differentialblutbildes

Zur Differenzierung der weissen Blutzellen wurde ein nach Giemsa gefärbter Blutaussstrich verwendet. Die eigentliche Zelldifferenzierung erfolgte unter Benutzung der Ölimmersion. Um eine wiederholte Durchmusterung desselben Gesichtsfeldes zu vermeiden und die ungleichmässige Verteilung der Zellarten auszugleichen, wurden die Ausstriche nach der Mäander-Methode mikroskopiert. Die in jedem Gesichtsfeld gesichteten Leukocyten wurden nach Arten gesondert vermerkt bis zu einer Gesamtzahl von 200, dann wurde das prozentuale Verhältnis für jede Zellart ermittelt.

3. Histologische Untersuchungen

Nach Abschluss der Versuche wurden die Tiere mit Äther getötet. Die Nieren wurden entnommen und in 4 %iger Formalinlösung fixiert. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Hämatoxylin-Scharlach-

rot, nach Hotchkiss sowie Fibrin nach Weigert gefärbt. Zur Einordnung der histologischen Nierenveränderungen wurden 4 Stärkegrade festgelegt:

- Stärke 0: Keine Veränderungen an Glomeruli und tubulärem System (Abb.1)
- Stärke 1: Geringe, vorwiegend herdförmige Schwellung der Glomeruluszellen, keine Zellvermehrung und Schlingenverklebung, Grundmembran unverändert.
- Stärke 2: Intrakapilläre Glomerulonephritis mit Verquellung der Grundmembran, ~~gering~~ Vergrößerung und deutlicher Vermehrung der Endothelzellen, hyalintropfige Einschlüsse in den Hauptstückepithelien.
- Stärke 3: Ausgeprägte, intrakapilläre Glomerulonephritis mit starker Schwellung und deutlicher Vermehrung der glomerulären Deck- und Endothelzellen; Verwachsungen der Schlingen, hyalintropfige Eiweisspeicherung in den Tubulusepithelien. (Abb.2)

E. Versuchsanordnung

Zu den Untersuchungen wurden nur weibliche, erbreine Sprague-Dawley Albino-Ratten (Stamm Köln) aus langfristiger Bruder-Schwester-Inzucht verwendet. Die Tiere wurden mit Latz-Standardkost ernährt, Wasser erhielten sie nach Belieben.

1. Untersuchungen an Einzeltieren

Im Vorversuchen bestimmten wir zunächst die Strahlendosis, die von den Tieren eben noch toleriert wurde. Wir bestrahlten hierzu Tiere mit 600, 500, 400 und 300 r. Die Ratten, die 600 und 500 r erhalten hatten, starben sämtlich zwischen dem 7. und 11. Tag, die Bestrahlung mit 400 und 300 r überlebten die Tiere. Wir führten daher unseren Hauptversuch mit den beiden letztgenannten Strahlendosen durch.

Im Versuch I wurden 9 Ratten mit 300 r bestrahlt, am 3. Tage nach der Bestrahlung wurden jedem Tier 0.5 ml/100 g Kaninchen-Anti-Rattennieren-Antikörper in die Schwanzvene injiziert (Versuchsgruppe A). Als Kontrollen dienten 6 Ratten: 3 Tiere bestrahlten wir ebenfalls mit 300 r und gaben 0.5 ml/100 g Kaninchenleerserum (Versuchsgruppe B). 3 Tiere wurden nicht bestrahlt und bekamen 0.5 ml/100 g nephrotoxisches Serum (Versuchsgruppe C) (Tab.1).

Im Versuch II wurden 28 Ratten mit einer Röntgendosis von 400 r bestrahlt, am 3. Tage nach der Bestrahlung erhielten die Tiere 0.5 ml /100 g nephrotoxisches Serum (Versuchsgruppe D). 4 weiteren mit 400 r bestrahlten Tieren wurden 0.5 ml/100 g Kaninchenleerserum injiziert (Versuchsgruppe E). 10 unbestrahlten Ratten (Versuchsgruppe F) wurden nur 0.5/100 g nephrotoxisches Serum gegeben (Tab. 2).

Sämtliche Ratten wurden am 14. Tag nach der Röntgenbestrahlung bzw. am 11. Tage nach der Antiserum-Injektion getötet. Bei allen Tieren wurden die Leukocyten an 3 verschiedenen Tagen vor der Bestrahlung und nach der Röntgenbestrahlung an jedem 2. Tage bis zur Tötung bestimmt. Bei 10 Ratten des Versuchs II wurde vor, 3 Stunden und am 3. Tag nach der Bestrahlung das weisse Blutbild ausdifferenziert (Tab. 3).

2. Versuche an Parabioseratten

Sämtliche Ratten dieses Versuchs III erhielten 0.5 ml/100 g nephrotoxisches Serum. Die bestrahlten Tiere wurden bereits am Tage der Bestrahlung zur Parabiose vereinigt. Nur mit diesem Vorgehen war es möglich, 9 von 19 Parabiosepaaren am Leben zu erhalten. Wurde, wie dies in Vorversuchen geschah und wie früher schon von Finerty, Binhammer und Schneider (1952) beobachtet wurde, zwischen Bestrahlung und Operation ein grösserer Zeitraum gelegt, war die Doppelbelastung zu gross und führte immer zum Tode.

Die Tiere der Versuchsgruppe G wurden am 5. Tage nach der Injektion des nephrotoxischen Serums mit 400 r bestrahlt und 5 Stunden später mit gesunden Ratten in Parabiose gebracht.

Die Tiere der Versuchsgruppe H und K wurden am 10. bzw. 20. Tage nach der Antiserum-Injektion mit 400 r bestrahlt und einige Stunden später operiert.

Die Ratten der Versuchsgruppe L bestrahlten wir mit 500 r am 10. Tage nach der Nephrotoxin-Injektion und vereinigten sie einige Stunden später mit gesunden Tieren.

Die Versuchsgruppe M diente zur Kontrolle. Die Ratten erhielten nur nephrotoxisches Serum und wurden am 10. Tage nach der Injektion operiert (Tab. 4).

Sämtliche überlebenden Tiere wurden am 14. Tage nach der Parabiosevereinigung getötet.

III. Ergebnisse

A. Versuche an Einzeltieren

1. Die Beeinflussung der Entstehung der experimentellen Nierenentzündung durch die Bestrahlung

Im Versuch I (Tab.1) wurden 9 Ratten mit 300 r bestrahlt und bekamen 0.5 ml/100 g Nephrotoxin. 3 von diesen Tieren starben am 8. - 11. Tag. Die 6 überlebenden Ratten der Versuchsgruppe A wurden histologisch untersucht. Dabei zeigten sich nur an den Nieren von 2 Tieren Veränderungen, die lediglich den Stärkegrad 1 aufwiesen und damit nicht als spezifische Nierenläsionen angesehen werden können. 2 Tiere mit Stärkegrad 2 und 2 Ratten mit Stärkegrad 3 hatten eindeutige nephritische Veränderungen.

3 bestrahlte Ratten erhielten nur 0.5 ml/100 g Kaninchenleer Serum. Histologisch fanden sich keine Nierenveränderungen (Versuchsgruppe B). Bei den 3 Tieren der Kontrollgruppe dieses Versuchs, die nur 0.5 ml/100 g nephrotoxisches Serum erhalten hatten, zeigten sich einmal histologische Veränderungen vom Stärkegrad 3 und zweimal vom Stärkegrad 2 (Versuchsgruppe C).

Die 28 Ratten des Versuchs II (Tab. 2) waren mit einer Röntgendosis von 400 r bestrahlt worden und hatten 0.5 ml/100 g Nephrotoxin erhalten. 12 Tiere dieser Versuchsgruppe D starben vor Abschluss des Versuchs, bei 9 weiteren Tieren fanden wir bei der Tötung Aszites. Die Nieren der 16 am Versuchsende getöteten Ratten wurden mikroskopisch untersucht. Hierbei konnten wir sicher entzündliche Nierenschädigungen vom Stärkegrad 3 bei 7 Tieren und bei 6 Ratten vom Stärkegrad 2 nachweisen. 1 Tier zeigte keine Nierenläsionen, 2 Ratten hatten geringe Veränderungen vom Stärkegrad 1.

Von 4 bestrahlten Tieren, denen 0.5 ml/100 g Kaninchenleer Serum injiziert worden war (Versuchsgruppe E) zeigte nur 1 Ratte Veränderungen vom Stärkegrad 1, die übrigen 3 hatten keine histologisch nachweisbaren Nierenschädigungen.

10 unbestrahlte Kontrolltiere erhielten 0.5 ml/100 g Antinierenserum. Die histologische Untersuchung ergab bei 8 Ratten eine Nephritis vom Stärkegrad 3 und bei 2 Tieren Veränderungen des Stärkegrades 2 (Versuchsgruppe F).

2. Die Veränderung des weissen Blutbildes infolge der Bestrahlung

Die Blutbild-Untersuchungen waren für die eigentliche Fragestellung ohne Bedeutung. Sie wurden durchgeführt, um eine zuverlässige Kontrolle dafür zu haben, dass die Tiere die erwünschte Strahlendosis erhalten und Knochenmark und Lymphocyten auf die Strahlen reagiert hatten (s.Tab. 3).

Die Leukocytenzahlen der Ratten lagen vor der Bestrahlung zwischen 9 110 und 44 550 /mm³, der Mittelwert von 25 Tieren betrug 23 200 weisse Blutzellen im mm³ Blut.

Nach der Röntgenbestrahlung fanden wir bei den Tieren, die 300 r erhalten hatten, einen Abfall der Leukocyten um 71.1%, die Zahl im mm³ Blut betrug im Durchschnitt 6 080 Zellen.

Die niedrigsten Zahlen wurden am 3. - 7. Tag beobachtet. Ratten, die mit 400 r bestrahlt wurden waren, zeigten eine Verminderung der Leukocyten um 77.8% der Ausgangswerte. Die niedrigsten Werte fanden wir am 4. - 12. Tag, sie lagen im Durchschnitt bei 4 040 Zellen. Bis zur Tötung stiegen die Leukocyten wieder an, sie erreichten jedoch nicht die Ausgangswerte. Die bestrahlten und mit Kaninchenleeserum behandelten Ratten zeigten den gleichen Abfall der Leukocyten wie die mit nephrotoxischem Serum gespritzten Tiere.

Die unbestrahlten Ratten der Versuche I und II zeigten dagegen im Mittelwert einen Anstieg der weissen Blutzellen um 2.4%. Dieser Wert liegt aber noch innerhalb der Schwankungsbreite der normalen Leukocytenzahlen.

Nach Auszählung des Differentialblutbildes wurden die Zellelemente in 2 Gruppe zusammengefasst. Zur Gruppe der Granulocyten wurden die neutrophilen, eosinophilen und basophilen Segment- und Stabkernigen gerechnet, zu der der Lymphocyten auch die Monocyten. Die Granulocyten stiegen von einem Mittelwert von 17.7% auf 43.8% an und fielen bis zum Versuchsende wieder auf 21.4% ab. Die Lymphocyten verhielten sich gegensinnig. Drei Stunden nach der Bestrahlung waren diese Zelle um 41.8% des Ausgangswertes abgefallen, wir fanden 56.1% Lymphocyten gegenüber 82.3% vor der Behandlung. Bis zum 3. Tage jedoch erfolgte wieder ein Anstieg auf 78.6 in 100 Zellen.

B. Versuche an Parabiosetieren

Die Beeinflussung der Übertragung der experimentellen Nieren- entzündung durch die Bestrahlung (Versuch III)(Tab. 4)

Von den 5 nephritiskranken Ratten der Versuchsgruppe G, die am 5. Tage nach der Antiserum-Injektion mit 400 r bestrahlt und am gleichen Tage mit einem gesunden Tier zur Parabiose vereinigt worden waren, konnten von 3 Paaren die Nieren histologisch untersucht werden. Die 3 primär kranken Partner hatten eine Nephritis vom Stärkegrad 3, die angehängten Parabionten zeigten Veränderungen der Stärke 2.

Die 6 nephritischen Tiere der Versuchsgruppe H wurden am 10. Tag nach der Nephrotoxin-Injektion mit 400 r bestrahlt und operiert. Drei Paare überlebten. Ein primär krankes Tier zeigte Veränderungen vom Stärkegrad 3 und 2 weitere vom Stärkegrad 2, sämtliche primär gesunden Partner hatten Nierenläsionen der Stärke 2.

5 nierenkranke Ratten bestrahlten wir erst am 20. Tag nach Injektion der Nierenantikörper mit 400 r und vereinigten sie einige Stunden später mit gesunden Tieren (Versuchsgruppe K). Zur Untersuchung kamen noch 3 Paare. Auch hier sahen wir bei 2 Paaren in beiden Tieren eine Nephritis der Stärke 2 und beim 3. Paar bei der primär kranken Ratte Stärkegrad 3 und im angehängten Partner Stärke 2.

Schliesslich bestrahlten wir nephritische Tiere (Versuchsgruppe L) mit 500 r am 10. Tag nach der Antiserum-Injektion. Sämtliche 3 Paare starben jedoch - ebenso wie die Einzeltiere, die diese Dosis erhalten hatten - am 3., 4. bzw. 11. Tag und konnten nicht untersucht werden.

Die Versuchsgruppe M, die zur Kontrolle diente, umfasst 5 unbestrahlte, nephritische Ratten, die am 10. Tag mit gesunden Partnern vereinigt wurden. Bei sämtlichen primär kranken Tieren sahen wir histologische Veränderungen der Nieren vom Stärkegrad 3 und bei den primär gesunden Parabionten vom Stärkegrad 2.

IV. Diskussion

1954 hatten Pfeiffer, Schöffling, Bruch und Spielmann gezeigt, dass bei der Masugi-Nephritis der Kombination Ratte-Kaninchen die Komplement verbrauchende Antigen-Antikörper-Reaktion innerhalb der ersten Stunden nach Injektion des nephrotoxischen Antiserums einsetzt und sofort zur Nephritis führt. Sekundär in der Ratte gegen das Fetusserum gebildete Antikörper sind somit wahrscheinlich bei dieser Tierkombination zur Auslösung der cytotoxischen Glomerulussläsionen nicht notwendig; sie konnten auch in weiteren Untersuchungen von Pfeiffer und seinen Mitarbeitern (1954) nicht nachgewiesen werden. Der immunbiologische Mechanismus der Ratten-Nephritis (mit dem Serumpendertier Kaninchen) unterscheidet sich somit grundsätzlich von dem anderer experimenteller Nierenerkrankungen.

Der Nachweis dieser Unterschiede klärte ohne Schwierigkeiten die widerspruchsvollen Resultate bei der Behandlung experimenteller Nephritiden auf. Caskey, Moore, Tillotson und Hayman, Hackel, Portfolio und Kinney sowie Knowlton, Loeb, Stork und Seegal war es nämlich nicht gelungen mit Test, Cortison oder ACTH die Manifestation der Nierenerkrankung bei der Ratte zu verhindern, während Key, Zollinger, Enderlin und Spühler, Schwab, Moll, Hall, Brean, Kirk, Hawn und Janeway, Rich und Gregory sowie Wedgwood, Hawn und Janeway bei den beiden Formen der Kaninchen-Nephritis das Auftreten der Krankheit mit diesen Substanzen sowie auch mit Röntgenstrahlen unmöglich machen konnten.

Die erste Aufgabe dieser Untersuchung war es nun, die noch bestehende Lücke zu schliessen, und auch bei der Rattenephritis eine Strahlentherapie durchzuführen. Hierzu wurden 9 Tiere mit 300 r (Versuch I) und 28 Ratten mit 400 r (Versuch II) bestrahlt, nachdem Vorversuche ergeben hatten, dass grössere Strahlendosen von Tieren dieses Alters und Stammes nicht toleriert werden und zum Tode führen. Selbst bei den oben genannten Dosierungen starben noch 3 Tiere des Versuchs I und 12 des Versuchs II vorzeitig.

Von den 6 verbliebenen mit 300 r bestrahlten Ratten erkrankten 4 Tiere und von den 16 Tieren, die 400 r erhalten hatten, 13 Tiere nach Injektion von 0.5 ml/100 g Nephrotoxin an einer histologisch eindeutigen Nephritis. Die Injektion eines Kaninchenleerserums in bestrahlte Tiere führte nicht zu Nierenveränderungen, während

sämtliche Ratten des zweiten Kontrollversuchs, die nur nephroxisches Serum erhalten hatten, erkrankten.

Die Röntgenbestrahlung wurde ebenso wie in den Kay'schen Experimenten 3 Tage vor der Nephrotoxin-Injektion durchgeführt. Die richtige Applikation und die ausreichende Schädigung der Antikörperbildungsstätten wurde durch Zählung der weissen Blutzellen nachzuweisen versucht. Dabei fand sich ein Abfall der Lymphocyten von 19 093.6 auf 2 266.4.

Aus diesen Ergebnissen kann auf eine erfolgreiche Bestrahlung geschlossen werden. Diese Beobachtungen und die Resultate von Kay, Benjamin und Sluka sowie Lennox, Dempster und Boag berechtigten weiterhin zu der Schlussfolgerung, dass die Strahlenmenge gross genug war, um eine Antikörperbildung im Tier zu verhindern.

Unser Resultat bestätigt damit die Feststellung von Pfeiffer, Schöfflin, Bruch und Spielmann aus dem Jahre 1954, dass zur Ausbildung der Nephritis bei der Ratte keine eigene Antikörper-Produktion erforderlich ist, sondern dass der cytotoxische Kaninchen-Antikörper das Organantigen sofort angreifen und schädigen kann.

Pressman, Korngold und Heymann (1953) haben inzwischen eine Vorstellung entwickelt, die den unterschiedlichen Mechanismus der Ratten- und Kaninchen-Nephritis erklären kann. Sie glauben, dass die Antikörper von Vögeln das Serumkomplement von Säugern nicht nutzen können, und daher die Komplement verbrauchende cytotoxische Antigen-Antikörper-Reaktion zunächst unterbleibt. Sie tritt erst nach Bildung eigener Antikörper im Säugetierorganismus auf, die dann mit dem eigenen Komplement und dem Antigen reagieren können.

In unserem Versuchsmodell sind sowohl Spender als auch Empfänger Säugetiere. Die 3 Komponenten der Antigen-Antikörper-Reaktion sind somit sofort bei der Nephrotoxin-Injektion vorhanden und reagieren unverzüglich.

Obwohl dieser Erklärungsversuch Pressmans noch nicht endgültig bewiesen ist, und Untersuchungen mit übergrossen Antikörpermengen (Stavitsky, Heymann und Hackel (1956)), extrem starken nephrotoxischen Seren (Seegal (1957)) sowie Experimente an jungen Tieren (Erdmann (1955/1956); Moench und Rother (1956)) auf weitere Faktoren im Entstehungsmechanismus hinweisen, besteht an der differenten immunbiologischen Reaktion der beiden Tierarten heute kein ernsthafter Zweifel mehr.

Im zweiten Teil unserer Experimente versuchten wir, die Übertragung der Glomerulonephritis einer Ratte auf ein zweites Tier nach parabiotischer Vereinigung mit Röntgenstrahlen zu verhindern. Wie wir in Abschnitt I unserer Arbeit dargelegt haben, war es Pfeiffer, Schöffling, Sandritter, Schröder, Steigerwald und Wolf (1954), Pfeiffer, Sandritter, Schöffling, Kraus, Treser, Menk und Herrmann (1960) sowie Sandritter, Kraus, Treser, Menk, Herrmann, Schöffling und Pfeiffer (1960) gelungen, mit dieser Vereinigung auch im primär gesunden Tier eine Nierenentzündung zu erzeugen. An diesem Sekundärmechanismus war, wie wir ebenfalls dargelegt haben, das heterologe Masugi-Serum nicht beteiligt. Pfeiffer und seine Mitarbeiter haben daher schon 1954 einen sekundär "nephritisauslösenden Faktor" postuliert.

Pfeiffer sowie Müller-Ruchholtz, Federlin, Schneider, Schmitt, Rahlwes, Ostner und Pfeiffer zeigten nun 1962, dass dieser Faktor existiert und dass seine Übertragung nicht an die Versuchsanordnung Parabiose gebunden ist, sondern dass er auch durch mehrtägige kontinuierliche Austauschtransfusion übertragen werden kann. Der gleichen Arbeitsgruppe gelang auch der Nachweis, dass dieser Faktor im Blut des primär kranken Tieres an den weissen Blutzellen lokalisiert ist und dass es sich damit nicht um einen Serum-Autoantikörper handeln kann. Über die Natur dieses Faktors ist noch nichts bekannt.

Unsere Versuche zur Verhinderung der Übertragung der Nephritis mittels Röntgenbestrahlung waren durch erhebliche technische Schwierigkeiten belastet. Das Experiment war mit der an Einzeltieren ermittelten Strahlendosis von 400 r überhaupt nur möglich, wenn die Röntgenbestrahlung und die Parabioseoperation am gleichen Tage ausgeführt wurden. Wurde die Bestrahlung in die Mitte des Zeitraums zwischen Nephrotoxin-Injektion und operativer Vereinigung gelegt, verstarben sämtliche Tiere. Die Röntgenstrahlen konnten damit nur an den 5 Tagen bis zum Funktionieren der kapillären Parabiosebrücke die Produzenten oder Träger des "nephritisauslösenden Faktors" bzw. ihn selbst schädigen, zerstören oder hemmen.

Wir gingen so vor, dass wir die Tiere je einer Versuchsgruppe am 5., 10. und 20 Tage nach der Auslösung der Nephritis einer Röntgenbestrahlung von 400 r unterwarfen und einige Stunden später die Parabioseoperation ausführten. Von 16 Parabiosepaaren starben

7 und nur die Beobachtungen an den 9 überlebenden konnten ausgewertet werden. Die ausserdem mit 500 r bestrahlte Gruppe von 3 Tieren liess sich nicht beurteilen, alle Paare starben vorzeitig.

Von den 9 histologisch untersuchten Parabiosepaaren hatten 5 primär kranke Tiere eine Nierenentzündung der Stärke 3 und 4 Tiere eine der Stärke 2, die angehängten Partner hatten sämtlich eine Nephritis der Stärke 2. Die unterschiedliche Versuchsdauer zwischen Nephrotoxin-Injektion und Bestrahlung hatte keinen erkennbaren Einfluss auf den weiteren Verlauf des Krankheitsbildes, selbstverständlich standen die histologischen Veränderungen in der bekannten Beziehung zur Versuchsdauer. Die Glomeruli der Tiere des Versuchs K mit einer Gesamtversuchsdauer von 35 Tagen wiesen bereits die Charakteristika der chronischen Nierenentzündung auf.

Es war also mit der von uns erarbeiteten Versuchsanordnung nicht möglich, die Übertragung des "nephritisauslösenden Faktors" zu verhindern. Die erheblichen technischen Schwierigkeiten, auf die wir bereits hingewiesen haben, verhinderten die von uns zunächst als notwendig angesehenen Variationen der Methodik, insbesondere die Verlängerung des Zeitraums zwischen der Bestrahlung und dem Blutübertritt vom Kranken in das gesunde Tier. Die dreifache Belastung durch Nephritis, Bestrahlung und Operation war so gross, dass nur sehr begrenzte Abwandlungsmöglichkeiten verblieben. Damit war es im Rahmen unserer Untersuchungen nicht möglich, mit Sicherheit auszuschliessen, dass das negative Resultat teilweise die Folge unserer Methodik war.

Parallel mit dieser Arbeit führte Schwappacher die gleichen Untersuchungen an Parabiose-Ratten durch, verwendete aber zur Hemmung, wie Knowlton, Loeb, Stoerk und Seegal und Hackel, Portfolio und Kinney es bereits an Einzeltieren getan hatten, das Nebennierenrindenhormon Cortison. Dabei war er verständlicherweise in seiner Versuchsanordnung nicht eingeengt und konnte bereits 3 Tage vor der Nephrotoxin-Injektion mit der Behandlung beginnen und diese während des ganzen weiteren Versuchs fortsetzen. Trotzdem war es ihm ebensowenig wie uns möglich, den Übergang des "nephritisauslösenden Faktors" vom kranken Tier auf das gesunde zu verhindern.

Aus den Resultaten der eigenen Untersuchungen und den Ergebnissen der Schwappacher'schen Arbeit glauben wir trotz der aufgezeigten

methodischen Grenzen unserer Versuchsanordnung den Schluss ziehen zu dürfen, dass die klassischen Verfahren der Serum-Antikörperblockade nicht in der Lage sind, den Übertritt des "nephritisauslösenden Faktors" von einem kranken auf ein gesundes Tier zu verhindern und damit den angehängten Parabionten vor der Erkrankung zu schützen.

V. Zusammenfassung

Die Masugi-Nephritis der Kombination Ratte-Kaninchen entwickelt sich als sog. "Sofortreaktion" im unmittelbaren Anschluss an die Injektion des nephrotoxischen Kaninchenserum. Sie unterscheidet sich damit in charakteristischer Weise von der experimentellen Nierenentzündung der Tierkombination Kaninchen-Ente, bei der sich die Krankheit erst nach Bildung eigener Antikörper gegen die injizierten Fremdproteine während der ersten Woche manifestiert. Während bei dem letztgenannten Modell sämtliche Methoden der Serum-Antikörperblockade die Entstehung der Krankheit erwartungsgemäss verhinderte, blieben Behandlungsversuche mit Cortison, ACTH und Stickstoff-Lost bei der Rattenephritis erfolglos.

In dieser Arbeit wurde zunächst versucht, die Manifestation der experimentellen Rattennierenentzündung mit Röntgenstrahlen zu verhindern. Auch mit dieser Form der Antikörperblockade konnte die Erkrankung nicht unterdrückt werden. 17 von 23 bestrahlten Tieren hatten eindeutige entzündliche Nierenläsionen, während bestrahlte, aber mit Leerserum behandelte Kontrolltiere gesund blieben.

Die Masugi-Nephritis der Ratte kann nach den Untersuchungen von Pfeiffer und seinen Mitarbeitern durch parabiotische Vereinigung von einer kranken auf eine gesunde Ratte übertragen werden. Die Erkrankung des angehängten Parabionten wird durch Übertritt eines sekundär gebildeten "nephritisauslösenden Faktors" hervorgerufen, sie ist nicht auf noch zirkulierende heterologe Antikörper zurückzuführen. Der sekundär "nephritisauslösende Faktor" gehört auch nicht zu den klassischen Serum-Antikörpern, er ist vielmehr an Lymphocyten gebunden.

Wir versuchten im Teil II unserer Arbeit den Übergang der Nierenentzündung auf den gesunden Partner durch Röntgenbestrahlung der nephritischen Ratte vor der Parabioseoperation zu verhindern. 16 nierenkranke Ratten wurden hierzu am 5., 10. bzw. 20. Tag nach der Nephrotoxin-Injektion mit 400 r bestrahlt und einige Stunden später mit gesunden Tieren zur Parabiose vereinigt. 7 Paare starben an den Belastungen durch Nephritis, Bestrahlung und Operation. Bei den 9 verbliebenen Paaren fand sich in beiden Tieren eine Glomerulonephritis, die bei der Hälfte der Tiere im primär kranken Partner um einen Stärkegrad schwerer war als im gesunden Parabionten.

Sämtliche mit 500 r bestrahlten Tiere starben und konnten nicht untersucht werden.

Es war somit weder möglich mit einer Röntgenbestrahlung die Manifestation einer Masugi-Nephritis bei der Ratte zu verhindern, noch gelang es, die Übertragung der Nierenentzündung von einem kranken auf ein gesundes Tier zu blockieren. Die Ergebnisse werden abschließend diskutiert und mit weiteren Resultaten aus Untersuchungen der Pfeiffer'schen Arbeitsgruppe in Beziehung gesetzt.

Tabelle 1.

Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse des Versuchs I,
bei dem eine Bestrahlung mit 300 r durchgeführt wurde.

(6 nephritische Tiere mit Bestrahlung, 3 Tiere, die nach Bestrahlung Kaninchenleer Serum injiziert bekamen, 3 Kontrolltiere ohne Bestrahlung)

Versuchsgruppe	Tier Nr	Strahlendosis (r)	Serummenge N=neph. Serum L=Leerserum ml/100g	Histologische Veränderungen	Leukocyten		
					vor Bestr.	niedrigster Wert nach Bestr. bzw. Seruminjekt. (Tage)	Abfall um % des Ausgangswertes
A	1	300	N 0.5	3	19500	5000 (3)	74.4
	2	300	N 0.5	1	32700	12100 (7)	63.0
	3	300	N 0.5	1	12200	6500 (5)	46.6
	4	300	N 0.5	2	26800	5700 (5)	78.7
	5	300	N 0.5	3	28800	11200 (7)	61.2
	6	300	N 0.5	2	44500	5500 (3)	87.6
B	7	300	L 0.5	∅	34000	13600 (7)	66.0
	8	300	L 0.5	∅	21000	4400 (7)	79.1
	9	300	L 0.5	∅	27900	3050 (4)	89.1
C	10	-	N 0.5	2	15600	14900	4.5
	11	-	N 0.5	3	18200	20500	+23.6
	12	-	N 0.5	2	20300	26800	+32.6

Tabelle 2.

Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse des Versuchs II, bei dem eine Bestrahlung mit 400 r durchgeführt wurde. (16 nephritische Tiere mit Bestrahlung, 4 Tiere, die nach Bestrahlung Kaninchenleerserum bekamen, 10 Kontrolltiere ohne Bestrahlung)

Versuchsgruppe	Tier Nr.	Strahlendosis (r)	Serummenge N=nephrr. Serum L=Leer- serum (ml/100g)	Histologische Veränderungen	Leukocyten		
					vor Bestrahlung	niedrigster Wert nach Bestr. bzw. Seruminjekt. (Tage)	Abfall um $\frac{1}{2}$ des Ausgangswertes
D	13	400	N o.5	3	15700	1450 (4)	90.8
	14	400	N o.5	3	29100	4050 (4)	86.1
	15	400	N o.5	3	28700	4600 (4)	84.0
	16	400	N o.5	2	34800	2200 (4)	93.7
	17	400	N o.5	3	30300	3600 (5)	98.1
	18	400	N o.5	2	20800	2200 (12)	89.4
	19	400	N o.5	2	20000	2900 (12)	85.5
	20	400	N o.5	2	13700	2300 (6)	83.3
	21	400	N o.5	1	27000	4000 (5)	85.2
	22	400	N o.5	2	22100	2500 (12)	88.7
	23	400	N o.5	3	22000	4100 (4)	81.4
	24	400	N o.5	2	35000	4500 (4)	87.2
	25	400	N o.5	1	9100	2200 (11)	75.9
	26	400	N o.5	3	10600	5100 (4)	51.9
	27	400	N o.5	Ø	10900	2400 (4)	77.1
	28	400	N o.5	3	13200	4900 (12)	62.9
E	29	400	L o.5	Ø	14900	7900 (5)	47.0
	30	400	L o.5	Ø	14400	5200 (4)	63.9
	31	400	L o.5	Ø	26200	9200 (4)	64.9
	32	400	L o.5	Ø	16600	5500 (5)	66.9
F	33	-	N o.5	3	15200	17900	+17.7
	34	-	N o.5	3	14100	12500	11.4
	35	-	N o.5	2	23200	21700	6.5
	36	-	N o.5	3	28400	25300	11.0
	37	-	N o.5	3	22600	23800	+5.3
	38	-	N o.5	3	18500	16200	12.5
	39	-	N o.5	3	15800	17400	+10.1
	40	-	N o.5	3	29500	31300	+6.1
	41	-	N o.5	2	17600	15000	14.8
	42	-	N o.5	3	30200	29100	3.7

Tabelle 3.

Veränderungen des weissen Blutbildes nach Bestrahlung
mit 400 r bei 10 Ratten mit Masugi-Nephritis. (VersuchII)

	Tier Nr.	vor Bestrah- lung	3 Std. nach Be- strahlung	3 Tage nach Be- strahlung
<u>Granulocyten</u> (%)	13	27	40	18
	14	20	38	12
	15	10	48	38
	16	21	43	32
	17	14	49	10
	18	17	45	20
	19	12	42	15
	20	19	47	19
	21	23	41	30
	22	14	46	20
<u>Lymphocyten</u> (%)	13	73	60	82
	14	80	62	88
	15	90	52	62
	16	79	57	68
	17	86	51	90
	18	83	55	80
	19	88	58	85
	20	81	53	81
	21	77	59	70
	22	86	54	80

Tabelle 4.

Zusammenstellung der Versuchsanordnung sowie der Resultate der histologischen Untersuchungen von 24 Parabiosepaaren mit Masugi-Nephritis: 19 bestrahlte Paare, 4 Kontrollpaare. (Versuch III)

Versuchsgruppe	Paar Nr.	Strahlendosis (r)	Nephrotoxinsmenge ml/100g	Nephritisdauer vor Bestr. u. Operat. (Tage)	Versuchsdauer nach Bestr. (Tage) + gestorb.	Histologische Veränderungen	
						primär krank	primär gesund
G	43/44	400	0.5	5	14	3	2
	45/46	400	0.5	5	14	3	2
	47/48	400	0.5	5	14	3	2
	49/50	400	0.5	5	+ 4	-	-
	51/52	400	0.5	5	+ 6	-	-
H	53/54	400	0.5	10	14	2	2
	55/56	400	0.5	10	14	3	2
	57/58	400	0.5	10	14	2	2
	59/60	400	0.5	10	+ 8	-	-
	61/62	400	0.5	10	+ 8	-	-
	63/64	400	0.5	10	+ 9	-	-
K	65/66	400	0.5	20	14	2	2
	67/68	400	0.5	20	14	2	2
	69/70	400	0.5	20	14	3	2
	71/72	400	0.5	20	+ 4	-	-
	73/74	400	0.5	20	+ 5	-	-
L	75/76	500	0.5	10	+ 3	-	-
	77/78	500	0.5	10	+ 4	-	-
	79/80	500	0.5	10	+11	-	-
M	81/82	-	0.5	10	14	3	2
	83/84	-	0.5	10	14	3	2
	85/86	-	0.5	10	14	3	2
	87/88	-	0.5	10	14	3	2
	89/90	-	0.5	10	14	3	2

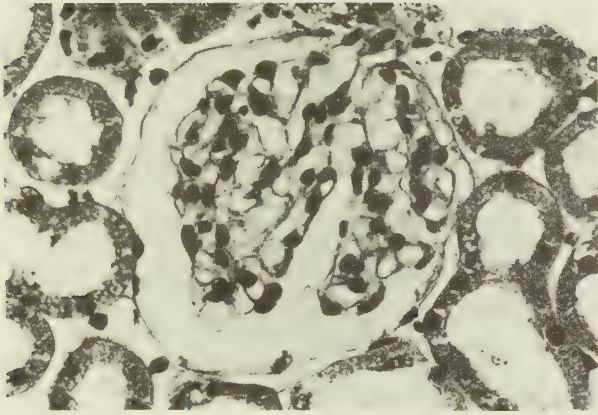


Abb. 1 Glomerulus und Tubuli von gesunden Ratten

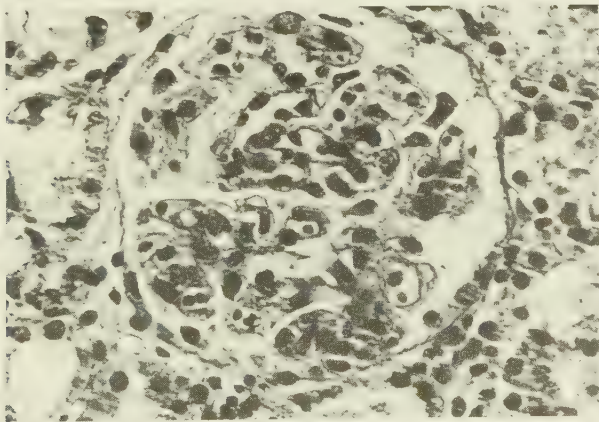


Abb. 2 Glomerulus und Tubuli von Ratten mit akuter Glomerulonephritis

VI. Literaturverzeichnis

- Benjamin, E. und E. Sluka: Antikörperbildung nach experimenteller Schädigung des hämatopoetischen Systems durch Röntgenstrahlen. *Wien.klin.Wschr.* 21, 311, 1908
- Blau, M., E. D. Day und D. Pressman: Rate of localization of antirat-kidney antibodies. *Fed.Proc.* 15, 1896, 1956
- Bunster, E. und R. K. Meyer: An improved method of parabiosis. *Anat. Rec.* 47, 339, 1933
- Caskey, W., D. J. Moore, I. G. Tillison und J. M. Hayman: Effect of nitrogen mustard in nephrotoxic nephritis in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 77, 105, 1951
- Ditschuneit, H., R. Oeheschalon und E. F. Pfeiffer: Studien zur Übertragung der Masugi-Nephritis der Ratte. V. Die Kinetik der Elimination von Kaninchen-Anti-Ratten-nierenglobulin, Kaninchen-gamma-Globulin, Human-Albumin und Human-gamma-Globulin bei der Ratte. *Zschr. ges. exp. Med.* 134, 148, 1961
- Dyke, D. C. van, R. L. Huff und H. M. Evans: The efficiency of the vascular union in parabiosis. *Stanf. Med. Bull.* 6, 271, 1948
- Erdmann, G.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Altersdisposition der kindlichen Glomerulonephritis am Modell der Masugi-Nephritis. *Wiss. Z. Univ. Rostock* 5, 159, 1955/56
- Finerty, J. C., R. Binhammer und M. Schneider: Protection of irradiated rats by parabiosis. *Texas Rep. Biol. Med.* 10, 496, 1952
- Fitch, F. W., R. W. Wissler, M. La Via und P. Barker: The timing of antigen injection relative to whole body x-irradiation and the development of circulating antibody and the splenic histologic reaction in the rat. *J. Immunol.* 76, 151, 1956
- Grabar, P.: Grundbegriffe der Immunologie. in: Miescher-Vorlaender: Immunpathologie in Klinik und Forschung. Thieme 1961
- Hackel, D. B., A. G. Portfolio und D. Kinney: Experimental nephrotoxic nephritis in the rat treated with ACTH and Cortisone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 74, 458, 1950 II
- Hall, C. E. und O. Hall: Relationship of sodium intake to hypertensive hyalinosis syndrome produced in rat by parabiosis; hypertensive cardiovascular disease. *Texas Rep. Biol. Med.* 2, 714, 1951
- Hawn, C. V. Z. und C. A. Janeway: Histological and serological sequences in experimental hypersensitivity. *J. exp. Med.* 85, 571, 1947
- Heymann, W. und D. B. Hackel: The early development of anatomic blood chemistry changes in the nephrotic syndrome in rats. *J. Lab. Clin. Med.* 39, 429, 1952
- Hill, R. T.: Colorimetric studies on blood exchange in parabiotic rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 28, 592, 1931

- Kay, C.F.: Mechanism by which experimental nephritis is produced in rabbits injected with nephrotoxic duck serum. J.exp.Med. 72, 559, 1940;
The mechanism of a form of glomerulonephritis. Amer.J.Med.Sci. 204, 483, 1942
- Knowlton, A.J., E.N.Loeb, H.C.Stoerk und B.C.Seegal: The development of hypertension and nephritis in normal and adrenalectomized rats treated with Cortisone. Proc. Soc.Exp.Biol.Med. 72, 722, 1949
- Lange, K.: Über den immunologischen Mechanismus der akuten und chronischen Glomerulonephritis. Intern.Nie-rensymposium Würzburg, 1961, S. 232
- Lange, K., M.Wachstein und St.McPherson: Immunological mechanism of transmission of experimental glomerulonephritis in parabiotic rats. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 106, 13, 1961
- Lennox, B., W.J. Dempster und J.W.Boag: Suppression of tuberculin reaction in rabbits by total body irradiation with x-rays. Brit.J.exp.Path. 33, 380, 1952
- Lindemann, W.: Sur le mode d'action de certains poisons rénaux. Ann.Inst.Pasteur 49, 1900
- Masugi, M.: Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin bzw. Hepatotoxin. Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Glomerulonephritis und der eklamptischen Lebererkrankung. Beitr. path.Anat. 91, 82, 1933;
Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum. Ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis. Beitr. path.Anat. 92, 429, 1934
- Merrill, J.P.: Persönliche Mitteilung 1957
- Miescher, P.: Autosensibilisierung. Dtsch.Med.Wschr. 85, 706, 1960
- Moeller, J. und E.F.Pfeiffer: Masugi-Nephritis und Renin. Z.klin.Med. 147, 101, 1950
- Moench, A. und K.Rother: Monophasische Immunpathogenese der experimentellen Nephritis-Nephrose bei Jungtieren. Arch. exp.Path.Pharm. 229, 469, 1956
- Mosler, I.: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an der im Parabioseversuch übertragenen experimentellen Glomerulonephritis der Ratte. Inaug. Diss. Frankfurt/M. 1961
- Müller-Ruchholtz, W., K.Federlin, A.Schneider, G.Schmitt, G.Rahlwes, K.H.Ostner und E.F. Pfeiffer: Übertragungsversuche zur Lokalisation eines nephritisauslösenden Faktors bei Ratten. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 68 53, 1962
- Müller-Ruchholtz, W., E.Kraus, K.Federlin, P.Klein und E.F.Pfeiffer: Studien zur Übertragung der Masugi-Nephritis der Ratte. VII. Weitere fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an Parabionten und nephritischen Einzeltieren. Z.ges.exp.Med (im Druck)

- Ogawa, S. und Y. Sato: Über das Verhalten des Komplementgehaltes im Serum im Laufe der experimentellen Glomerulonephritis. Tr.Jap.Path.Soc. 28, 212, 1938
- Pfeiffer, E.F.: Die Bedeutung der tierexperimentellen Glomerulonephritis für das Verständnis der menschlichen Nephritispathogenese. Habil.Schr. Frankfurt/M. 1955
- Pfeiffer, E.F.: Further studies on secondary nephritis and ophthalmitis producing factor (s) (NPF and OPF) in cytotoxic glomerulonephritis and panophthalmitis. IV. Intern.Allergy Congr. New York 1961, Progr. Abstr. Nr. 94
- Pfeiffer, E.F.: Nachweis, Natur und klinische Bedeutung eines nephritisauflösenden Faktors bei Nierenerkrankungen. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 68, 413, 1962
- Pfeiffer, E.F., H.Ditschuneit, I.Otto, W.Menk, W.Sandritter und O. Schulenburg: Der immunologische Mechanismus der Übertragung von experimenteller Glomerulonephritis und Panophthalmitis mit Hilfe des Parabioseversuchs. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 65, 450, 1959
- Pfeiffer, E.F., H.Ditschuneit, K.Federlin, I.Mosler, R.Ohebschalon und W.Sandritter: Immuoelektrophoretische und fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an der durch Parabiose übertragenen experimentellen Glomerulonephritis der Ratte. Klin.Wschr. 38, 611, 1960
- Pfeiffer, E.F. und J.P.Merrill: Der Faktor der Autoaggression in der Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis. Dtsch.Med.Wschr. 87, 934, 1962
- Pfeiffer, E.F., W.Sandritter, K.Schöffling, G.Treser, E.Kraus, W.Menk und M.Herrmann: Studien zur Übertragung der Masugi-Nephritis der Ratte. II. Die Übertragung durch Parabiose genetisch gleichartiger Partner. Z.ges.exp.Med. 132, 436, 1960
- Pfeiffer, E.F., K.Schöffling und H.E.Bruch: Serumkomplement und Masugi-Nephritis der Ratte. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 59, 453, 1953
- Pfeiffer, E.F., K.Schöffling, H.E.Bruch und W. Spielmann: Masugi-Nephritis und Serumkomplement. (Spezielles bedingte Unterschiede im pathogenetischen Mechanismus der Masugi-Nephritis von Ratte und Kaninchen). Z.ges.exp.Med. 122, 446, 1954
- Pfeiffer, E.F., K.Schöffling, W.Sandritter, J.Schröder, H.Steigerwald und L.Wolf: Studien zur Übertragung der Masugi-Nephritis der Ratte. Die Übertragung durch kurzdauernde Parabiose. Z.ges.exp.Med. 124, 471, 1954
- Pressman, D., L.Korngold und W.Heymann: Localizing properties of anti-rat-kidney serum prepared in ducks. Arch.Path. (Chicago) 55, 347, 1953
- Ranzi, E. und H.Ehrlich: Über die Wirkung von Toxinen und die Bildung von Antikörpern bei parabiotischen Tieren. Z.Immun.Forsch. 1909, S.583
- Rathe, I.: Masugi-Nephritis unter Röntgenbestrahlung. Helv.med.Acta 22, 133, 1955

- Hich, A.R. und J.E.Gregory: Experimental demonstration that periarteritis nodosa is manifestation of hypersensitivity. Bull. Johns Hopkins Hosp. 72, 65, 1943
- Rother, K.: Über die Pathogenese verschiedener Formen experimenteller Nephritis. Arch. Exp. Pharm. 22, 448, 1953
- Sandritter, W., E. Kraus, G. Treser, W. Menk, M. Herrmann, K. Schöffling und E. F. Pfeiffer: Studien zur Übertragung der Masugi-Nephritis der Ratte. III. Die Übertragung der chronischen Glomerulonephritis durch Parabiose genetisch gleichartiger Partner. Z. ges. exp. Med. 132, 453, 1960
- Sarre, H. und H. Wirtz: Geschwindigkeit und Ort der Nephrotoxinbindung bei der experimentellen Glomerulonephritis. Klin. Wschr. 18, 1548, 1939
- Sarre, H. und H. Wirtz: Geschwindigkeit und Ort der Antigen-Antikörperreaktion der experimentellen Nephritis. Dtsch. Arch. klin. Med. 189, 1, 1942
- Schöffling, K., K. Federlin, J. Linnenkohl, J. Quinodoz und E. F. Pfeiffer: Studien zur Übertragung der Masugi-Nephritis der Ratte. Versuch der Übertragung durch Transfusion von Serum, Lymphocyten und Milzsuspensionen nephritiskranker auf gesunde Ratten (in Vorb.)
- Schwab, L., F. C. Moll, T. Hall, H. Brean, M. Kirk, C. V. Z. Hawn und C. A. Janeway: Effect of inhibition of antibody formation by x-radiation and nitrogen mustards on the histologic and serologic sequences, and the behavior of serum complement following single injection of foreign proteins. J. exp. Med. 91, 505, 1950
- Schwappacher, W.: Der Einfluss einer Cortison-Dauerbehandlung auf die Übertragung der experimentellen Nierenentzündung der Ratte. Inaug. Diss. Frankfurt/M. 1962
- Seegal, B. C.: Localization of rabbit and duck anti-kidney-antibodies. Proc. 9th Ann. Conf. Neph. Syndr. 1, 1957
- Smadel, J. E.: Experimental nephritis in rats induced by injections of antikidney serum: I. Preparation and immunological studies of nephrotoxin. J. exp. Med. 64, 921, 1936
- Smadel, J. E. und L. E. Farr: Experimental nephritis in rats induced by injection of antikidney serum. J. exp. Med. 65, 527, 1937
- Spühler, O., H. U. Zollinger und M. Enderlin: Zum Mechanismus der Masugi-Nephritis. Schweiz. Med. Wschr. 38, 904, 1951
- Stavitsky, A. B., W. Heymann und D. B. Hackel: Relation of complement fixation to renal disease in rats injected with duck antikidney serum. J. Lab. Clin. Med. 47, 349, 1956
- Stavitsky, A. B., R. Stavitsky und E. E. Ecker: Loss of hemolytic-complement activity and of granulocytes following reinjection of an antigen into the rabbit. J. Immunol. 62, 389, 1949
- Taliaferro, W. H.: Modification of the immunresponse by radiation and Cortisone. Ann. N. Y. Acad. Sci. 69, 745, 1957

- Uhr, J.W. und M.Scharff: Delayed hypersensitivity. The effect of x-irradiation on the development of delayed hypersensitivity and antibody formation. J.exp.Med. 112, 65, 1960
- Vogt, A. und H.G.Kocher: Immediate and delayed nephrotoxic nephritis in rats. The role of complement fixation. Amer. J.Path. 39, 379, 1961
- Wedgwood, R.J., C.V.Z. Hawn und C.A. Janeway: Proc. 2nd Clin. ACTH Conf. 1, 108, 1951
- Wenk, E.J. und K.Lange: Effect of different nephrotoxic sera on level of complement during kidney perfusion with homologous serum. Fed.Proc. 13, 1698, 1954
- Zollinger, H.U., M.Enderlin und O.Spühler: Der Antigen-Antikörper-Mechanismus der Masugi-Nephritis unter Cortison. Bull.schweiz.Akad.Med.Wiss. 1/2, 162, 1952

VII. Lebenslauf

Am 23.3.1938 wurde ich als erstes Kind des Landwirtes Heinrich Einhoff und seiner Frau Katharina, geb. Kellinghaus, in Mainz geboren.

Vom Herbst 1944 bis zum April 1949 besuchte ich die Volksschulen in Nackenheim/Rhein, Trebur und Geisenheim. 1949 trat ich in den neusprachlichen Zweig der Maria-Ward-Schule in Mainz ein, wo ich 1957 das Abitur bestand.

Im selben Jahr begann ich das Medizinstudium an der Universität Frankfurt/Main, an der ich am 31.10.1959 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach einem Studiensemester an der Universität Innsbruck im Sommer 1961 setzte ich mein Studium an der Universität Frankfurt fort, wo ich am 6. Februar 1963 das medizinische Staatsexamen bestand.

